

(Institut d'Anatomie pathologique de Bâle [Professeur Dr A. Werthemann].)

(Travail dirigé par le Professeur Dr F. Roulet.)

Lésions hépatiques et pancréatiques dans l'érythroblastose foétale

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Bâle
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par

Pierre Eggimann

de Gondiswil (Berne)



1948

EDITIONS S. KARGER, BALE

Thèse acceptée par la Faculté de Médecine de Bâle
sur préavis de Monsieur le Professeur Dr *F. Roulet*.

Date de la promotion : 1^{er} juin 1948.



Extrait des « Annales Paediatrici », Vol. 172, No. 2

Les nombreux travaux consacrés, avant la découverte du facteur Rhesus, à l'anasarque fœto-placentaire, à l'ictère grave et à l'anémie du nouveau-né avaient démontré les liens étroits et bien précisé l'anatomie pathologique de ces affections réunies sous le nom d'Erythroblastose fœtale par *Diamond, Blackfan* et *Baty*. Si la présence d'un facteur étiologique commun était unanimement reconnue, la nature de ce facteur avait donné lieu à une floraison d'hypothèses dont seule celle de *R. Darrow* se vit confirmée, dans son principe, par les travaux ultérieurs. En effet, *Levine, Katzin* et *Burnham* reprenant les vues de cet auteur et appliquant à la pathologie humaine et en particulier à l'Erythroblastose fœtale la découverte du facteur Rh, purent montrer, premièrement dans 3 cas, que celui-ci était l'agent responsable de la réaction antigène — anticorps postulée par *R. Darrow* comme base pathogénique de cette affection. Des observations plus étendues de *Levine* et de ses collaborateurs, de *Boormann, Dodd* et *Mollison*, de *Race, Taylor, Cappell* et *McFarlane*, de *Broman*, et de *Langley* et *Stratton*, confirmèrent ensuite que, dans l'immense majorité des cas, l'Erythroblastose repose sur un processus d'iso-immunisation maternelle dépendant, entre autres facteurs, dans le cas typique de la présence du facteur Rh dans les hématies de l'enfant et de son absence chez celles de la mère : des globules rouges fœtaux portant l'antigène Rh passeraient, dans des conditions non éclaircies, dans la circulation maternelle et y provoqueraient la formation d'anticorps (agglutinines anti-Rh), qui à leur tour traversant le placenta et pénétrant dans la circulation fœtale, y produiraient une destruction des hématies. C'est grossièrement la conception de *Levine* du mécanisme de l'Erythroblastose, rebaptisée par *Broman* d'une façon un peu hâtive du nom suggéré par *Parsons* et *Levy* (1942) : Maladie

hémolytique du nouveau-né. S'il est indiscutable, en effet, que l'hémolyse joue un rôle important et que, par là, la dénomination de *Broman* se justifie en partie, il n'est pas moins vrai que ce terme ne rend pas compte de mécanismes conduisant à des lésions dégénératives d'organes parenchymateux (cerveau, foie), lésions dont l'intensité d'après *Freudenberg* est bien plus déterminante pour le pronostic que celle de l'anémie, ou alors laisse supposer que ces lésions sont une conséquence de l'hémolyse.

En 1945, *Freudenberg* critiquant la théorie de *Ziegler* qui veut que la plupart des lésions soient secondaires à l'hémolyse, relevait que l'on n'a pas d'exemple en pathologie de lésions cérébrales durables par hémolyse. Après avoir insisté sur l'importance des lésions hépatiques et cérébrales, il admettait que d'autres cellules que les érythrocytes puissent posséder le pouvoir antigène Rh et, par conséquent, être lésées directement par les anticorps anti-Rh circulant dans le sang. En fait *Boormann* et *Dodd* ont mis en évidence le facteur Rh dans le tissu hépatique, splénique, pancréatique, rénal et des glandes salivaires d'enfants morts de maladie hémolytique.

Docter en Amérique, *Bessis* en France, sans faire intervenir expressément une réaction antigène — anticorps au niveau des organes, admettent comme cause possible de la lésion nerveuse et de la lésion hépatique principale une action directe cyto-toxique des anticorps maternels. Pour *Zollinger*, *Fanconi* et *Vaughan*, les lésions sont dues d'une part à l'hémolyse et d'autre part à une réaction antigène — anticorps dans les organes eux-mêmes ou au niveau des cellules endothéliales vasculaires.

Ajoutons encore à ces quelques jalons l'opinion de *Randström* qui, sceptique quant à l'importance exclusive de l'hémolyse, insiste pour que l'on n'oublie pas de prendre en considération les lésions endocrinienne de l'Erythroblastose décrites par *Liebegott*, *Beneke*, *Pallos*, *Tscherne*, *Herrnberger* et lui-même.

D'autre part, tandis que peu à peu les théories pathogéniques s'adaptent — ou s'adapteront — mieux à tous les faits cliniques et pathologiques de la maladie hémolytique, celle-ci se voit attribuer, soit par hypothèse soit avec de bonnes raisons, de nouvelles formes morbides. En effet, la question de la responsabilité de l'iso-immunisation maternelle dans un certain nombre d'affections de l'enfant et du fœtus a été soulevée par plusieurs auteurs ces dernières années :

Levine a soupçonné le facteur Rh d'être la cause d'avortus répétés (mais a abandonné ensuite cette opinion ou du moins l'a nuancée). De même *Yannet* et *Liebermann*, *Snyder*, *Clark* et *Schonfeld*, *Zimmermann*, ont étudié la relation possible avec certains déficits mentaux. De son côté, *Fanconi* voit dans l'action des anticorps maternels sur l'organisme fœtal une explication possible de certains états d'imbécillité et de la rhabdomyomatose du cœur. La possibilité d'une relation entre l'Erythroblastose et la maladie de *Wilson* évoquée par *Wilson* lui-même (cité par *Hawksley* et *Lightwood*), par *Hawksley* et *Lightwood*, *Zimmermann* et *Yannet*, *Braid* et *Ebbs* n'a pu être confirmée par *Wiener* et *Brody*.

Pour une autre catégorie de lésions hépatiques, *Zollinger*, complétant des observations de *Hawksley* et *Lightwood*, *Braid* et *Ebbs*, etc., par de nombreux cas personnels, montre que la cirrhose biliaire du petit enfant et du nourrisson peut être une séquelle de la maladie hémolytique. Des lésions hépatiques — des fibroses — chez des fœtus macérés, lésions inconnues jusque là, sont décrites en 1942 par *Henderson*. Cet auteur se basant sur l'anamnèse de ces cas, les groupe et en fait un quatrième type d'Erythroblastose.

Enfin la fibrose pancréatique familiale avec bronchectasies, dont certaines analogies avec la maladie hémolytique sont relevées par *Fanconi*, *Rehsteiner*, *Wissler* et *Zollinger*, est considérée par *Glanzmann* comme liée à cette affection.

Ces relations attendent encore pour la plupart la preuve de leur réalité. Cette preuve, en effet, non seulement n'a été apportée jusqu'ici que pour un nombre restreint d'affections signalées ci-dessus, mais encore — pour une affection donnée — dans une partie des cas seulement (*Zollinger*; *Snyder*, *Schonfeld* et *Offermann*; *Yannet* et *Liebermann*).

Il est clair que pour progresser d'une façon sûre dans ce domaine, il faut, pour démontrer la dépendance d'un état morbide d'un processus d'iso-immunisation, non seulement la preuve sérologique et l'appui des faits cliniques, mais encore la démonstration de formes anatomiques de passage. Un travail analogue à celui fait entre 1921 et 1932 principalement par *von Gierke*, *Eichelbaum*, *Plaut*, *De Lange*, *Diamond*, etc. pour établir la relation entre les 3 formes classiques de l'Erythroblastose, reste maintenant à faire pour confirmer ou infirmer le rôle du facteur

Rh — ou d'autres facteurs sanguins analogues — dans l'étiologie des affections signalées ci-dessus, ou d'autres encore.

Dans cet ordre d'idées, deux cas autopsiés à l'Institut pathologique de Bâle paraissent dignes d'être publiés. Le premier concerne un enfant hydropique mort à la naissance présentant une cirrhose du foie (avec calcifications) qui semble apporter la forme de passage souhaitée par *Broman*, entre les lésions décrites par *Henderson* et celle bien connue de l'hydrops. Le deuxième est aussi un cas d'œdème congénital montrant, à part les lésions classiques de cette affection, une cirrhose hépatique et une fibrose du pancréas.

Observation 1.

Il s'agit du troisième enfant de parents sains, dont les deux autres, nés en 1937 et en 1944, sont en bonne santé dès leur naissance. Alors que les deux premières grossesses se sont passées sans histoire, cette troisième est pénible et se complique de quelques troubles : douleurs abdominales et lombo-sacrées, sentiment d'inconfort dès le 2^e au 3^e mois, œdème des jambes dans les dernières semaines. Elle se termine le 27 novembre 1946, après un travail long et difficile, environ 6 semaines avant le terme prévu, par l'accouchement au forceps (à domicile) d'un enfant hydropique mort. Les bruits du cœur du fœtus, encore perceptibles au début de l'accouchement, s'étaient éteints dans le cours de celui-ci.

L'autopsie de l'enfant est faite 3 jours plus tard (SN 1317/46). Le protocole indique (résumé) :

Fœtus du sexe masculin de 44 cm. de long, pesant 2420 gr., présentant un œdème généralisé, de l'ascite sanguinolente, une hydrocèle, un hydrothorax bilatéral et de nombreuses pétéchies et hémorragies cutanées de la paroi abdominale, du cuir chevelu et des membres. Thymus 1 gr., cœur 9 gr., sans malformations.

Poumons : Quelques hémorragies punctiformes sous-pleurales.

Thyroïde : 4 gr., à la coupe : tissu homogène et brillant.

Le foie pèse 71 gr. Sa consistance est augmentée, sa surface, spécialement au lobe gauche, est finement granuleuse, de plus parsemée de petites incrustations jaunâtres, à peine grosses comme des têtes d'épingles et dures. La surface de coupe est jaune brun, également semée des mêmes formations. La vésicule biliaire contient une bile très liquide et jaunâtre, les voies biliaires ne sont pas oblitérées.

Rate : 4 gr. Surface de coupe rouge brun, L'appareil uro-génital, le tractus digestif ainsi que le pancréas ne présentent macroscopiquement aucun fait pathologique. L'intestin en particulier contient du méconium brun vert. Pas d'hémorragies intracrâniennes, ganglions de la base gris pâle. Le placenta pèse 580 gr. (pesé 3 jours après son expulsion !). A la périphérie il contient deux foyers chacun de la grosseur d'une noix, rouge noir, enchâssés dans la profondeur. Insertion paracentrale du cordon.

Examens histologiques.

Foie (voir microphotographie N° 1). La structure acineuse du foie est complètement transformée par un processus cirrhotique accentué.

On a devant soi en quelque sorte l'image inverse d'une cirrhose de Laennec. En effet, alors que les espaces de Glisson ne sont que peu épaissis, les zones centrales des lobules présentent les plus grosses lésions. Dans cette région du lobule, les cellules hépatiques sont remplacées par un tissu conjonctif fibreux assez dense où se voient des dépôts amorphes ou grossièrement granuleux de calcaire ainsi des détritits cellulaires. Ces incrustations de sels calcaires, qui ne se trouvent pas dans chaque lobule, forment parfois un conglomérat compact assez franchement limité par le tissu conjonctif ; sa périphérie se colore vivement en bleu avec la réaction au bleu de Prusse. Ici et là on peut observer dans des coupes colorées à l'hémalum-éosine une teinte bleuâtre du tissu conjonctif lâche.

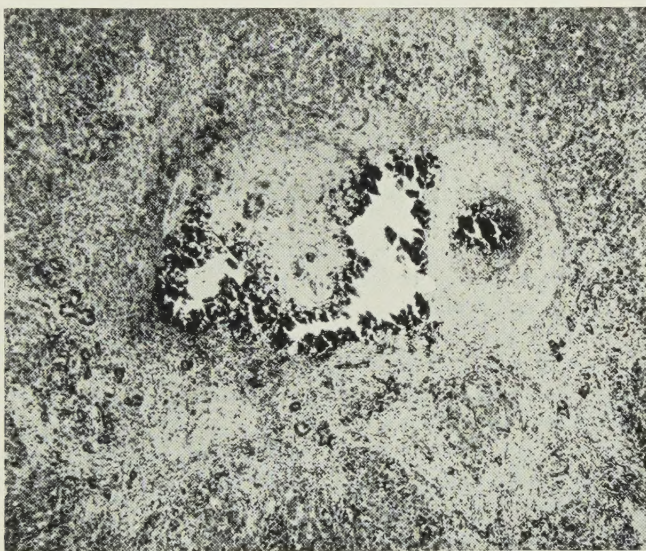


Fig. 1. Cas N° 1. *Foie* : Gros foyer de calcification dans un tissu hépatique modelé par un processus de sclérose. Nombreux foyers d'érythroblastose. (Grossissement 65X.)

A leur périphérie, les foyers fibreux contiennent emprisonnés dans leurs mailles de petits groupes de 2-3 cellules hépatiques dont le noyau souvent n'est plus visible, le protoplasma granuleux, les limites imprécises. Ces zones centrales atrophiques fibreuses sont reliées les unes aux autres ou aux espaces portes par des bandes conjonctives, qui achèvent de bouleverser la structure acineuse et dans lesquelles une intense néoformation de canalicules biliaires est visible. Les cellules hépatiques dans les parties relativement intactes des lobules montrent un noyau pâle et souvent un pigment brunâtre dans leur

protoplasma, pigment dont une partie seulement se colore en bleu par la réaction de Turnbull. Elles ne présentent pas de dégénérescence grasseuse. Les cellules de Kupffer apparaissent gonflées, contiennent un pigment ferrugineux. Dans les sinusoides élargis se voient de très nombreux foyers d'hématopoïèse composés surtout d'érythroblastes à protoplasma basophile et oxyphile et de myéloblastes. Les capillaires sont moyennement dilatés remplis d'érythrocytes et de cellules sanguines primitives. Espaces de Glisson peu épaissis, montrent quelques cellules myéloïdes à granulations éosinophiles. Pas de spirochètes décelables.

Rate. Absence de follicules. Diffusément réparties dans la pulpe, se voient de très nombreuses cellules sanguines primitives, myéloblastes, myélocytes, érythroblastes, avec quelques mégakaryocytes, donnant aux différents champs microscopiques une image monotone. Les cellules réticulaires sont hyperplasiques, contiennent du pigment ferrugineux en quantité assez faible, de même les cellules endothéliales des capillaires. Trabécules fins. Pas de calcifications.

Reins. Les glomérules ont l'aspect correspondant à l'âge du fœtus. Les tubes urinifères sont sans particularités (en particulier l'épithélium des tubes contournés ne contient pas de pigment). Les vaisseaux sont intacts. A la limite entre la corticale et la médullaire se voient quelques petits foyers d'hématopoïèse. Les colorations de Turnbull, de Kossa et au Soudan donnent un résultat négatif.

Surrénales. Pas d'hématopoïèse. Structure de la corticale et de la médullaire régulière.

Poumons. Les alvéoles sont ouvertes, contiennent quelques pellicules épidermiques. Les vaisseaux et les bronches sont de calibre moyen, intacts. Pas d'infiltrat. Pas de calcifications.

Peau. Le tissu sous-cutané est fortement imbibé de liquide d'œdème et parsemé, surtout dans ses couches superficielles, de nombreuses petites zones hémorragiques où se rencontrent quelques cellules sanguines primitives.

La musculature est intacte : la striation bien conservée. Les capillaires ne montrent que très rarement un gonflement de leur endothélium ou de leur membrane basale signalé respectivement par *Ludwig* et *Zollinger*.

Femur. La ligne épiphysaire est régulière. Entre les trabécules osseux, le cartilage calcifié pénètre assez loin dans la diaphyse sous forme de travées irrégulières, parfois larges. Ostéoblastes pas augmentés, ostéoclastes absents. Moelle osseuse très active.

Placenta. A part une légère augmentation du stroma des villosités, pas de lésions. Pas d'hématopoïèse.

L'examen du sang des deux parents, fait à deux reprises (Institut d'Hygiène et Clinique infantile de Bâle)¹ respectivement 3 mois et une année après l'accouchement du dernier enfant, a donné les résultats suivants :

Mère : Groupe sanguin 0. Rhesus négatif. Génotype $\frac{cde}{cde}$

Anticorps présents après 3 mois, absents après une année.

¹ Monsieur le Docteur *Schürer* a eu l'amabilité d'établir pour nous les génotypes. Qu'il en soit sincèrement remercié.

Père : Groupe sanguin A. Rhesus positif. Génotype $\frac{cDE}{cde}$

De plus, la mère examinée à la polyclinique médicale fut trouvée en parfaite santé. En particulier on ne put mettre en évidence ni un diabète, ni un trouble rénal, ni un trouble du métabolisme du calcium. Wassermann négatif.

Observation II.

Le deuxième cas concerne le troisième enfant d'une femme âgée de 36 ans et apparemment en bonne santé, dont l'histoire obstétricale est en résumé la suivante^{2 3} :

1945 un avortement spontané à trois mois.

1946 une fillette saine, actuellement en bonne santé.

26. 4. 1947 accouchement d'une fillette hydropique, asphyxique, morte 5 heures après sa naissance. Enroulement assez serré du cordon autour du cou. Liquide amniotique abondant. Placenta 900 gr.

L'autopsie de l'enfant (S. N. 592/47) révèle des lésions typiques d'Erythroblastose : œdèmes, subictère, épanchements dans les cavités séreuses, Pétéchies, hémorragies des plèvres, de l'épicarde, des leptoméninges, de la capsule du thymus.

Rate : 25 gr. Histologiquement : Hyperplasie de la pulpe avec très nombreuses cellules sanguines primitives. Foie : 140 gr. Au microscope : également innombrables foyers petits et grands de formation sanguine. Capillaires : Bourrés d'érythrocytes et de cellules sanguines jeunes. Ici et là quelques lésions dégénératives des cellules hépatiques.

Reins : Pas d'hématopoïèse.

Poumons : Atélectasie partielle. Bronches sans particularités.

Placenta : montre histologiquement quelques petites zones d'infarctissement. Stroma des villosités riche en fibres.

A son entrée à l'hôpital, la femme avait présenté une tension artérielle normale et une légère albuminurie.

Durant les couches, la bilirubine, la Diazoréaction, l'urée sanguine, l'azote résiduel sont trouvés normaux. Bordet-Wassermann, Citochol, Kahn : négatifs.

Sang maternel : Groupe A. Rhesus négatif. Présence de congutininines.

Sang paternel : Groupe 0. Rhesus positif.

Des examens ultérieurs permettent de déduire les génotypes suivants :

Mère : R''r $\frac{cdE}{cde}$

Père : R₁ R₂ $\frac{CDe}{cDE}$

² Monsieur le Professeur Koller a bien voulu mettre à notre disposition l'histoire de malade de cette patiente ; nous lui exprimons nos sincères remerciements.

³ Après la rédaction du présent travail, une communication du Dr Käser a paru dans le Journal Suisse de Médecine n° 23, p. 563, 1948 au sujet du traitement prophylactique tenté chez cette femme.

Nouvelle grossesse durant l'été 1947 dont le terme est calculé pour le 19. 3. 1948. Des contrôles du taux des congglutinines effectués à différentes reprises durant et après cette grossesse donnent les résultats suivants :

- 16. 10. 1947 (Institut d'Hygiène de l'Université de Zurich) : 1/32
- 13. 12. 1947 (Clinique Infantile de Bâle) : 1/64
- 2. 1. 1948 (Clinique Infantile de Bâle) : 1/64
- 13. 1. 1948 (Clinique Infantile de Bâle) : 1/16
- 12. 2. 1948 (Clinique Infantile de Bâle) : 1/16
- 27. 2. 1948 (Clinique Infantile de Bâle) soit 13 jours après la délivrance : 1/64.

Vu les antécédents obstétricaux de la mère et en raison d'une albuminurie de 2,7 % et d'œdèmes qu'elle présente 3 à 4 semaines avant le terme prévu, on pratique le 14. 2. 1948 une opération césarienne qui donne le jour à un enfant œdémateux. Celui-ci respire à peine et meurt après 15 minutes malgré les tentatives de réanimation. (L'examen des fonctions rénales et hépatiques de la mère quelques jours après la délivrance ne révèlent, à part des traces d'albumine dans l'urine, rien de pathologique. A plusieurs reprises : recherche du sucre dans l'urine : négative.)

Autopsie de ce dernier enfant, notre deuxième cas. Résumé du protocole (S. N. 179/48) : Fœtus du sexe masculin : 45,5 cm. ; 3230 gr. Œdème généralisé. Hémorragies cutanées, subictère des sclérotiques. Ascite, hydrocèle.

Cœur : 28 gr. Toutes les cavités sont dilatées. Pas de malformation. Hémorragies punctiformes de l'épicarde.

Poumons : gris rose, pâles, tissu peu aéré.

Thymus : 3 gr. Thyroïde : 2 gr.

Foie : Très augmenté de volume, 137 gr., ferme, à la coupe : rouge brun foncé, riche en sang. Voies biliaires perméables.

Rate : 90 gr. ferme.

Surrénales et reins : sans particularités. Méconium vert foncé dans le gros intestin, jaunâtre dans l'intestin grêle. Hémorragies de la muqueuse gastrique.

Pancréas : finement lobulé, pâle.

Les os du crâne frappent par leur dureté. Hémorragies en nappes de l'aponévrose épicroticienne. Foyer de ramollissement brun rouge, gros comme une noix dans le lobe occipital gauche. Ganglions de la base : pâles.

Examens histologiques.

Foie. (Voir microphotographie n° II.) Comme dans le premier cas, la structure lobulaire est effacée, mais cette fois par une prolifération conjonctive diffuse, plus intralobulaire que portale, qui divise les travées hépatiques et morcelle le parenchyme hépatique en groupes de quelques cellules. Ce tissu conjonctif est fibrillaire, plutôt pauvre en noyaux. Les cellules hépatiques contiennent un pigment jaune verdâtre et parfois une poussière de pigment ferrugineux. Elles montrent souvent des signes de dégénérescence : perte du noyau, aspect spumeux du protoplasma, limites imprécises. Souvent même entre les mailles conjonctives ne se voient plus que des débris de cellules. Ici et là, surtout autour des espaces porte, des cellules à noyau plus

Fig. 2.

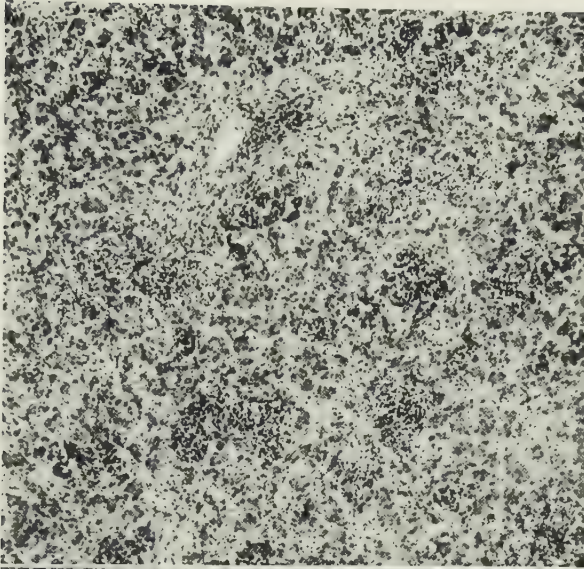


Fig. 3.

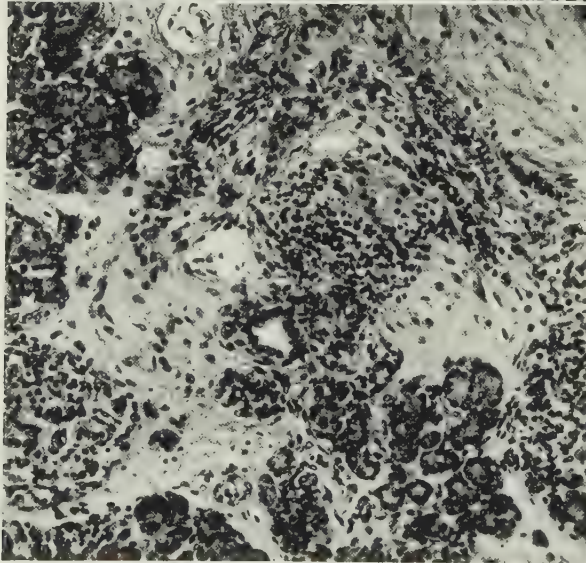


Fig. 2. Cas N° 2, *Foie* : Nombreux foyers d'érythroblastes dans un tissu hépatique dissocié par une fibrose diffuse. (Grossissement 80 $\times$.)

Fig. 3. Cas N° 2, *Pancréas* : Sclérose pancréatique ; quelques îlots d'érythroblastes sont répartis dans les divers lobules. (Grossissement 170 $\times$.)

foncé s'arrangent en bandes. Les cellules de *Kupffer* sont gonflées, contiennent un pigment dont une partie donne une réaction au fer positive. Capillaires larges, gorgés de sang. De très nombreux foyers d'hématopoïèse, souvent avec de petits groupes de 2-3 myélocytes éosinophiles gisent dans les sinusoides et parfois, semble-t-il, hors des capillaires. Rares thrombus biliaires. Les espaces de Glisson sont peu épaissis, à peine infiltrés de quelques éléments sanguins immatures. La coloration au Carmin de Best ne met en évidence que quelques gouttelettes de glycogène dans quelques cellules hépatiques. La coloration au Soudan et la recherche des spirochètes donnent un résultat négatif.

Rate. Follicules absents. Pulpe gorgée de cellules sanguines primitives qui sont aussi en grand nombre dans les vaisseaux. Hémosidérose des cellules endothéliales, et dans quelques cellules de la pulpe. De plus, des granulations fines extracellulaires, en partie intravasculaires, donnent une réaction positive au bleu de Prusse, de même le réticulum.

Reins : Quelques foyers d'hématopoïèse, nombreuses cellules primitives dans le sang circulant. Endothélium et parois vasculaires sans particularité. Rares cylindres biliaires.

Myocarde. Striation bien visible, protoplasma pâle. Coloration de Best : innombrables gouttelettes de glycogène dans les cellules musculaires.

Ganglions. Sinus larges, gorgés de sang. Structure lymphatique mal reconnaissable.

Vertèbres. Moelle érythro- et myélopoïétique hyperplasique, zone d'ossification large.

Cerveau. Hyperémie. Pas de nécrose. Pas d'ictère.

Pancréas. (Voir microphotographie n° III.) Au faible grossissement et déjà à l'œil nu, la coupe montre, spécialement dans le corps de l'organe, une division prononcée et trop nette des lobules. Ceux-ci, en effet, sont séparés par des septum conjonctifs nettement élargis. Une part de cet épaississement est certainement à rapporter à l'œdème interstitiel, mais l'autre part, la plus grande, est due à une néoformation conjonctive incontestable. Des fibrocytes pénètrent en nombre augmenté dans les lobules et les dissèquent parfois de telle sorte que l'on rencontre ici et là perdus au milieu d'une bande conjonctive des îlots épithéliaux formés de deux à trois acinus. Le parenchyme n'est pas complètement différencié, ne présente pas de lésions dégénératives. Voies excrétrices non dilatées, contiennent parfois des masses faiblement éosinophiles homogènes. Pas de formation kystique. De petits foyers d'hématopoïèse se voient spécialement dans le tissu conjonctif intralobulaire. De plus quelques cellules lymphatiques sont dispersées dans la capsule et dans le conjonctif inter- et intralobulaire. Vaisseaux intacts. Ni la taille, ni le nombre des îlots de Langerhans ne sont augmentés.

Placenta et cordon sans particularités.

Il s'agit donc de deux cas que conformément aux tests actuellement admis nous sommes en droit de classer dans la maladie hémolytique. Aucune cause mécanique ou infectieuse n'a pu être mise en évidence. L'intégrité des vaisseaux, la réaction de Leva-

diti et la sérologie permettent d'exclure la luè. Les voies biliaires sont perméables. Un diabète maternel que *Miller* (1944) rend responsable d'un certain nombre de cas d'Erythroblastose fœtale, n'a pu être démontré dans nos cas. Enfin le fait mis en évidence par ce même auteur (1946) que des femmes, 5, 10 ou 15 ans avant l'éclosion d'un diabète, peuvent donner naissance à des enfants présentant une Erythroblastose, ne semble pas devoir être pris en considération ici devant la preuve de la présence d'anticorps dans le sérum des deux mères. Ces deux cas sont donc des maladies hémolytiques du nouveau-né, le premier avec lésions focales, en partie calcifiées, spécialement centrolobulaires du foie, le second avec réaction cirrhotique diffuse hépatique et fibrose péri-, et à un degré moindre, intra-lobulaire du pancréas. Dans les deux cas, les lésions sont congénitales.

Des lésions hépatiques dans l'Erythroblastose fœtale ont été relevées à maintes reprises.

Si la part de bilirubinémie qui revient à une lésion hépatique, est discutée, les cliniciens s'accordent en général sur la fréquence des signes d'un trouble hépatique, dont l'importance est relevée spécialement par *Freudenberg* et *Fanconi*.

Parmi ces signes signalons :

L'hypoprothrombinémie (*Dam, Tage et Plum, Keel, Fanconi, Javert* cité par *Bessis, Lichtfield, Leonard et Park*).

La présence de leucine et de tyrosine dans l'urine (*Keel, Hoffmann et Hausmann, Ziegler*).

L'hypoprotéinémie (*Salomonsen* 1945, *Cohen-Shapiro, Potter, Jacobi, Caffey, Bessis, Javert* cité par *Bessis*).

Hyperglycémie réfractaire à l'insuline (*Zuelzer et Bigler, Hoffmann et Hausmann*).

La parallèle morphologique de ces lésions du foie a été décrite souvent : Dans 133 travaux ⁴ rapportant un total de 275 autopsies d'Erythroblastose fœtale dont 226 avec examen histologique du foie, nous trouvons signalées dans environ un tiers des cas (71) des signes de dégénérescence des cellules hépatiques (dissociation, pigmentation et présence de thrombus biliaires non comprises) : Dégénérescence granuleuse, vacuolaire, grasseuse,

⁴ Dans ce nombre ne sont pas comprises entre autres les importantes publications de *Diamond, Blackfan et Baty* (1932), *Javert* (1942) et *Wolff* (1941), *Reisner* (1943), que nous n'avons pas pu lire dans l'original.

pyknose ou perte du noyau, nécrose. Il faut immédiatement relever que peu d'auteurs mentionnent expressément l'absence de ces lésions et que d'autre part un assez grand nombre de ces travaux ne donnent qu'une description sommaire du parenchyme hépatique lui-même, l'attention depuis la publication de *Schridde* étant restée orientée longtemps sur la composante hématologique des lésions. D'où l'on peut supposer sans être trop imprudent qu'un certain nombre de lésions dégénératives hépatiques ont été « manquées » ou négligées, et que la proportion donnée ci-dessus est dans la réalité plus grande. Dans cet ordre d'idées il est intéressant de signaler que *Hawksley* et *Lightwood* trouvent des lésions de dégénérescence cellulaire dans 13 de leurs 15 cas d'ictère grave autopsiés. *Zollinger* sans donner de chiffres affirme que les lésions dégénératives ne sont pas rares. Pour *De Lange* (1934) et *Bessis* elles sont plus fréquentes dans l'hydrops que dans l'ictère grave. *Potter* semble leur accorder peu d'importance et pense que les lésions décrites sont en grande partie des phénomènes cadavériques.

Les indications sur la répartition ou la localisation de ces lésions par rapport aux différentes zones du lobule et aux espaces portes (indications qui permettraient de s'expliquer peut-être la pathogénie des lésions) sont rares et divergeantes :

Klemperer décrit dans un cas d'ictère grave des nécroses diffuses, non focales, cependant plus évidentes dans les centres des acinus, mais non limitées à cette région, et dans un autre cas une dégénérescence graisseuse nettement centro-acineuse. *Parsons* et *Hawksley* rapportent un cas d'hydrops avec zones de nécrose hépatique dispersées dans les lobules, spécialement dans leur centre. Dans le cas de *Degener* et *Jaffé*, que d'après *Zollinger* on peut considérer aujourd'hui comme appartenant à la maladie hémolytique, sont décrites des lésions dégénératives à la périphérie des acinus, ainsi que dans la zone intermédiaire. Enfin *Henderson* décrit des dégénérescences cellulaires dans des cas d'hydrops et d'ictère grave allant jusqu'à la nécrose de la zone centrale des lobules.

A côté de réactions dégénératives du parenchyme, des *réactions conjonctives* du foie ont été plus d'une fois rapportées dans des cas d'Erythroblastose. Dans son étude sur la cirrhose biliaire du nourrisson et de la première enfance, *Zollinger* donne une excellente revue de la littérature sur ce sujet et y ajoute 9 obser-

variations personnelles de cirrhose trouvée à l'autopsie d'enfants décédés après ictère grave.

Alors que les descriptions des lésions dégénératives sont le plus souvent vagues ou alors contradictoires, celles concernant des réactions cirrhotiques sont plus précises et montrent en général des lésions plus uniformes et mieux systématisées. Le plus grand nombre de ces cas, en effet, présente une augmentation conjonctive plus ou moins intense, *diffuse, intralobulaire*, parfois avec participation — jamais très importante — des espaces portes avec ou sans prolifération des canalicules biliaires. Parmi les lésions répondant à cette description citons celles vues par *De Lange* (1918), *Hoffmann-Hausmann*, *Mackay*, *Bernheim-Karrer*, *Zuelzer-Bigler*, *Hawksley* et *Lightwood*, *Zollinger*, *Leonard*, *Bessis*, *Klemperer* (cas 1), soit 23 cas qui tous concernent des enfants décédés d'ictère grave après deux semaines ou plus. De son côté *Henderson* trouve sur 23 ictères graves, 7 fois une fibrose diffuse intercellulaire, mais n'indique pas de dates.

Dans la même publication, cet auteur décrit 3 fœtus macérés, de 36, 38 et 40 semaines, nés de femmes ayant déjà mis au monde des enfants hydropiques ou ictériques. Le foie de ces trois fœtus, dont un seul présentait un léger hydrops, révélait à l'examen microscopique, à côté de l'autolyse, une fibrose diffuse intercellulaire sans relation avec l'une ou l'autre partie du lobule. D'après *Potter*, *Harrison* et *Meacock* ont rapporté des faits identiques. On peut se demander s'il est justifié, pour classer ces lésions fœtales, de créer un nouveau type d'Erythroblastose comme le fait *Henderson* et après lui *Broman* et *Ziegler*.

En effet, entre les cas de fœtus macérés et plus ou moins prématurés, avec fibrose hépatique diffuse, décrits par *Henderson* comme entité, et les cas de cirrhose biliaire diffuse trouvée chez des enfants morts d'ictère grave à deux semaines et plus, il existe des cas d'ictère ou d'hydrops, chronologiquement intermédiaires, présentant les mêmes réactions hépatiques : simple fibrose ou cirrhose avec prolifération des canalicules biliaires. *Henderson* lui-même cite un cas d'hydrops avec lésion hépatique identique à celle décrite chez les fœtus macérés. *De Lange* (1932) trouve chez un prématuré érythroblastique, ayant vécu un jour et demi, une augmentation du tissu conjonctif intra- et interlobulaire. *Peters* et *Thoenes* décrivent des faits semblables. Le cas de *Peters* concerne un hydropique, non prématuré, mort après

35 minutes, celui de *Thoenes* un enfant ictérique décédé à huit jours. De son côté, *Potter* a vu cette augmentation du tissu conjonctif à quelques reprises chez des enfants morts d'Erythroblastose peu après la naissance. Enfin *Bessis* dans sa monographie rapporte deux cas de cirrhose chez des enfants hydropiques, le premier avec sclérose périportale, le second avec lésions diffuses. Ajoutons encore le cas 1 de *Broman* (hydrops mort-né avec cirrhose) et nos deux cas. (D'autres cas semblables ont été décrits : *Siedentopf*, *Russel-Andrews* cité par *King*, *Askanazy* cité par *Peters*, mais leur appartenance à la maladie hémolytique ne paraît pas certaine.)

Il ressort de cette énumération que dans l'Erythroblastose une réaction hépatique à type cirrhotique diffus se voit dans les cas d'ictère (où elle est plus fréquemment signalée), dans les cas d'hydrops et chez des enfants macérés.

S'il semble justifié de créer une quatrième variété de la maladie hémolytique pour y faire entrer les cas de cirrhose biliaire diffuse post-ictérique, où les séquelles hépatiques constituent l'essentiel de la maladie, il semble moins logique de vouloir séparer en un type particulier, les cas de fœtus macérés avec cirrhose, des cas d'hydrops, où la cirrhose peut donc se voir. Jusqu'à preuve du contraire, l'une et l'autre de ces « catégories » semblent appartenir aux formes les plus sévères de la maladie hémolytique, où les réactions anticorps — antigène conduisent à des lésions qui amènent généralement une mort in utero, soit que ces réactions entrent en jeu précocement, soit qu'elles soient plus violentes. Ce caractère commun nous semble plus significatif que les différences (présence ou absence d'hydrops, fréquence plus grande de cirrhose chez des fœtus macérés, fréquence plus grande de l'hydramnios dans de telles grossesses) et assez important pour que l'on ne considère pas le syndrome « fœtus macéré avec cirrhose » comme une entité.

Il faut encore signaler que le processus de fibrose n'est pas toujours décrit comme diffus par les auteurs. *Schmidt* et *Mönch* (hydrops prématuré), *Salazar* (fillette morte à 15 mois après un ictère grave), *Klemperer* (cas 2 : ictère grave, mort au 21^e jour), *De Lange* et *Arntzenius* (ictère grave, mort au 4^e jour) décrivent une prolifération conjonctive à l'intérieur ou autour des espaces-ports. Dans le cas de *Degener* et *Jaffé*, cette prolifération conjonctive se voit autour des acinus, où ils décrivent les zones de

nécroses. Alors que *Hawksley* et *Lightwood* font commencer cette fibrose dans plusieurs cas autour des espaces-porte, *Bessis* rapporte une cirrhose insulaire dans un cas d'ictère grave, dans laquelle la fibrose commençait en certains points au centre du lobule, et deux cas d'anasarque : dont le foie du premier montrait des placards arrondis de sclérose autour des espaces-porte.

Dans notre premier cas enfin le processus fibreux se localise spécialement au centre des lobules.

Ce cas présente une particularité que nous n'avons jamais trouvée signalée dans les travaux concernant l'Erythroblastose : des *calcifications hépatiques* dans les zones dégénérées et fibreuses. En fait, la présence de calcifications disséminées dans le foie est un fait rare en pathologie, mis à part quelques cas d'affections parasitaires, ou pour le moins peu nombreux sont les travaux en faisant mention : *Hedinger* (cas d'ostéomalacie et rein contracté), *Ceelen*, *Maly* (eclampsie), *Babes* (tuberculose ostéo-articulaire), *Rollet* (néphrite), *Mihal*, *Liebscher* (néphrite et tuberculose pulmonaire, cités par *Rollet*). Les seuls cas concernant des nouveau-nés que nous ayons pu trouver sont ceux de *Scheidegger* (tuberculose congénitale) et le cas curieux de *S. Andersen*. Cet auteur trouve chez un enfant hydropique n'ayant vécu que quelques minutes, premier né d'une femme saine, des calcifications étendues de l'intima et de la media des artères, une cirrhose du foie avec dépôts calcaires dans les bandes conjonctives et dans la capsule, et une hypertrophie cardiaque. Placenta 850 gr. Il n'avance aucune interprétation de ces lésions. Il serait séduisant d'évoquer pour ce cas le rôle possible d'une Erythroblastose, mais les données d'*Andersen* ne le permettent pas. Bornons-nous à enregistrer au vu de notre cas la possibilité de calcifications hépatiques dans cette maladie, et à faire allusion à leur rapport possible avec les lésions osseuses décrites dans la maladie hémolytique du nouveau-né par *Braid*, *H. Schulz*, *Caffey*, *Follis*, *Jackson* et *Carnes*.

L'étude du pancréas dans l'Erythroblastose a relativement peu retenu l'attention des auteurs, si l'on en juge par le nombre de cas où cet organe est décrit dans l'abondante casuistique consacrée à cette affection. Si la partie endocrine de la glande fut cependant l'objet de plus d'intérêts de la part des pathologues après que *Liebegott* et *Beneke* eurent décrit une hyperplasie et

une hypertrophie des îlots de *Langerhans* dans un certain nombre de cas d'hydrops et d'ictère, les autres composantes de la glande semblent être restées peu étudiées, ou, si étudiées, trouvées sans grandes lésions. Parmi les 275 rapports d'autopsie cités ci-dessus, une description microscopique du pancréas n'est donnée que dans 39 cas. Mais le plus souvent ces descriptions sont très brèves, et se limitent, du moins jusqu'à la publication de *Liebegott*, à signaler l'absence ou la présence de foyers d'hématopoïèse et, dans quelques cas, la présence d'un œdème interstitiel ou plus rarement d'infiltrats lymphocytaires. *Zollinger*, *Potter* et *Bessis*, dans leur monographie sur la maladie hémolytique, s'accordent à trouver un parenchyme exocrine normal. Cependant *Hoffmann-Hausmann*, *Fergusson*, *Wandström* et *Liebegott* notent, sans beaucoup de détails, une augmentation plus ou moins légère du tissu conjonctif, constatations que nous rapprocherons des lésions trouvées dans le pancréas de notre deuxième cas. Sauf erreur, la première allusion à un trouble de la digestion des graisses dans l'Erythroblastose, se trouve dans le travail de *Hawksley* et *Lightwood*: dans un cas d'ictère (N° 12), qui d'ailleurs n'est pas absolument typique pour une maladie hémolytique, ces auteurs décrivent des selles puantes, contenant un excès de globules graisseux et de graisses neutres. En l'absence d'autres données, il est difficile de rapporter ces constatations d'une façon sûre à un trouble de la fonction pancréatique.

En réalité, l'existence d'un trouble de la fonction exocrine du pancréas a été démontrée par *Keel* et *Freudenberg*, qui, étudiant l'activité des ferments du suc duodénal pour la première fois dans l'ictère grave, trouvent des valeurs pathologiques pour la diastase et la trypsine chez un nourrisson ictérique présentant des selles graisseuses. On ne saurait affirmer sans réserve que la fibromatose trouvée dans notre cas soit la base anatomique de l'insuffisance de l'activité des ferments pancréatiques constatée par *Keel* et *Freudenberg* dans l'ictère grave. Cependant, à moins de la considérer comme un fait primaire, sui generis, cette lésion anatomique du stroma glandulaire doit être l'indicateur d'un processus pathologique atteignant ou ayant atteint soit le stroma, soit le parenchyme, soit le système excréteur ou vasculaire. En un mot : on peut trouver dans la maladie hémolytique des lésions pancréatiques autres qu'une hyperplasie ou hypertrophie de l'appareil endocrinien.

Depuis le travail de *Glanzmann* sur la fibrose kystique familiale du pancréas avec bronchectasies (1946), la recherche et l'étude de lésions kystiques et fibreuses du pancréas ou de bronchectasies dans les cas d'Erythroblastose est d'un intérêt évident. Cet auteur, en effet, a démontré le premier, après que *Fanconi* eut insisté sur l'élément familial de cette maladie, d'une part une érythroblastémie dans un cas d'iléus méconial, d'autre part la présence du facteur Rhesus chez l'enfant et son absence chez la mère, dans trois cas de fibrose pancréatique. S'appuyant de plus sur d'autres indices évoquant une relation entre la fibrose kystique du pancréas et l'Erythroblastose fœtale — présence des deux maladies dans une même famille citée par *Müller*, présence d'hypoprotéinémie dans la fibrose pancréatique (*Glanzmann*) et dans l'hydrops — *Glanzmann* émet l'opinion que la cause de la fibrose kystique du pancréas avec bronchectasies est analogue à l'Erythroblastose fœtale : elle résiderait dans une réaction des anticorps maternels avec des antigènes liés aux cellules de l'épithélium des bronches, de l'intestin et du pancréas. Cette réaction léserait la fonction des cellules épithéliales qui se mettraient à produire selon la conception de *Blackfan* et *May* et de *Farber* une sécrétion trop épaisse, trop riche en albumine (dysporie), d'où perte d'albumine et hypoprotéinémie. De son côté, l'épaississement du produit de sécrétion causerait une stase, avec comme conséquence — dans le cas du pancréas — une dilatation et une atrophie des acinus et des voies excrétrices et une fibrose du stroma.

Retenons pour la suite deux éléments de cette conception : le fait primaire serait une réaction antigène — anticorps (analogue ou identique à celle de l'Erythroblastose fœtale) dont la fibrose serait une conséquence assez lointaine, presque accessoire, secondaire à la transformation kystique et à l'atrophie du parenchyme.

Zollinger et *Wissler*, par contre, sont enclins à voir dans la formation des kystes un phénomène secondaire à une cirrhose pancréatique inflammatoire, menant par étranglement des canalicules excréteurs les plus fins à une stase et à une dilatation des acinus. Cette opinion sur la nature inflammatoire de la maladie et sur la genèse des kystes est appuyée d'une part sur la constance des infiltrats inflammatoires et d'autre part sur le fait que les kystes pancréatiques peuvent manquer dans certains cas par ailleurs typiques. *D. Andersen*, par exemple, ne trouve pas de kystes dans 4 de ses 48 cas ; *Fanconi*, dans 6 de ses 19 cas. Pour

Rehsteiner aussi, la fibrose est un phénomène plus constant que la formation de kystes, qui peuvent être absents.

Si maintenant nous revenons à notre cas II pour essayer de le classer, nous trouvons : d'une part des signes certains de maladie hémolytique y compris la preuve de la présence d'anticorps chez la mère, et d'autre part des lésions pancréatiques que l'on retrouve dans l'entité « fibrose cystique familiale du pancréas avec bronchectasies », la présence de kystes mise à part. Malgré l'absence de kystes dans notre cas, absence qui d'après *Zollinger* et *Fanconi* peut se voir dans la fibrose du pancréas, il semble qu'en s'appuyant sur les faits démontrés par *Glanzmann* quant au rôle du facteur Rhesus dans l'étiologie de la fibrose cystique du pancréas, on ait le droit de faire de notre cas II une forme de passage de l'Erythroblastose vers la fibrose kystique du pancréas. En parallèle avec ce cas, signalons l'observation n° 20 du travail de *Zollinger* sur la cirrhose biliaire concernant un enfant de sept semaines atteint de dyspepsie farineuse qui, après une transfusion de sang maternel (0 + 0), fit un ictère sévère et mourut en peu de temps. A l'autopsie : cirrhose biliaire, pancreatitis congenita cystica, hémosidérose du foie et de la rate « comme on ne le rencontre que dans la maladie hémolytique », dit *Zollinger* qui soupçonne, à juste titre semble-t-il, le rôle du facteur Rh dans ce cas.

Si les cas rapportés plus haut sont intéressants pour l'étude de diverses formes de la maladie hémolytique, ils permettent de relever quelques autres faits dignes d'être signalés.

Comme nous y faisions allusion au début, si le rôle de l'iso-immunisation est hors de doute dans la maladie hémolytique, par contre la *genèse des lésions*, l'importance relative de celles-ci, les facteurs qui en plus de la constellation typique des antigènes conditionnent la maladie, les facteurs qui déterminent la gravité des formes d'expression de l'affection restent obscurs et constituent des problèmes très discutés et non encore éclaircis complètement.

En premier lieu, les opinions sont divergeantes quant à l'importance du rôle de l'hémolyse. Pour *Diamond* et *Denton* de même que pour *Potter* et *Ziegler*, elle est le facteur dominant qui permet d'expliquer tous les faits cliniques et pathologiques. De nombreux auteurs par contre lui dénie le rôle unique : l'opinion et les arguments de *Freudenberg* ont déjà été mentionnés. *Fan-*

coni, *Leonard* et *Park*, *Reisner* (cité par *Leonard* et *Park*), au vu de certains cas d'ictère sans anémie ni érythroblastose, admettent comme *Freudenberg* une réaction antigène — anticorps au niveau des cellules hépatiques. L'absence occasionnelle d'une forte anémie ou d'un ictère accentué, dans l'ictère nucléaire, conduit *Vaughan* à la même conclusion pour cette dernière forme de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Docter* enfin pense qu'il y a une affinité spéciale des agglutinines anti-Rh pour les cellules des ganglions de la base. Divers auteurs ont contrôlé ces diverses conceptions du point de vue de la pathologie. Ni *Vaughan*, ni *Bessis* n'ont pu trouver l'obturation des capillaires par des débris cellulaires résultant de l'hémolyse, qu'invoquent *Diamond* et *Denton* pour expliquer les nécroses hépatiques et cérébrales. *Bessis* étudiant l'anémie hémolytique chez le rat, provoquée au moyen de sérum anti-globulaire (sérum de lapin immunisé contre les globules rouges de rat) et comparant ses manifestations cliniques et anatomo-pathologiques avec celles de la maladie hémolytique du nouveau-né, conclut en insistant non pas tant sur les analogies des deux affections (anémie, ictère, érythroblastose, présence de l'anticorps sur les globules rouges), mais sur les différences : pas d'ictère nucléaire et ictère purement hémolytique chez le rat. *Bessis* voit dans ces faits une différence fondamentale relevant « d'une caractéristique spéciale à l'anticorps anti-Rh qui serait non seulement hémolytique mais aussi cyto-toxique ».

L'opinion de *Zollinger* basée sur une vaste étude anatomique de la maladie hémolytique du nouveau-né, est sinon identique, du moins parallèle aux conclusions de *Bessis* : à savoir que les lésions sont dues d'une part à l'hémolyse et d'autre part à la réaction antigène — anticorps spécialement au niveau des capillaires, entraînant une lésion de ceux-ci (dysorose).

Signalons encore que *Reisner* fait intervenir, à titre accessoire il est vrai, une anoxie (secondaire à l'anémie) dans la genèse des lésions hépatiques, mécanisme qu'avaient déjà discuté d'autres auteurs (*Seyffert*, *Darrow*, *Zuelzer-Bigler*) avant l'ère Rhesus.

En prenant le foie comme exemple, on peut se demander si l'étude plus attentive de la localisation des lésions par rapport aux différentes zones du lobule permettrait de tirer des conclusions quant à la nature de l'agent pathogène mis en cause : produits de l'hémolyse, anticorps, anoxémie.

Dans cet ordre d'idées, la comparaison des lésions hépatiques de maladie hémolytique du nouveau-né avec certaines lésions hépatiques expérimentales permet de tirer des parallèles qui, si relatifs qu'ils soient quant à leur signification, n'en sont pas moins intéressants. Rappelons brièvement que les lésions hépatiques de la maladie hémolytique consistent

soit en un processus dégénératif ou fibrosant diffus (la majorité des cas de cirrhose biliaire post-ictérique, le 2^e cas d'hydrops de *Bessis*, notre cas II)

soit en lésions plus localisées (du moins à leurs débuts) :
de siège centro-acineux (cas I de *Klemperer*, cas de *Parsons-Hawksley*, les cas d'hydrops et d'ictère grave de *Henderson*, celui de cirrhose insulaire de *Bessis*, notre cas I)

ou de siège péri-acineux ou péri-portal (*Degener* et *Jaffé*, *Schmidt-Mönch*, *Salazar*, *De Lange-Arntzenius*, le 1^{er} cas d'hydrops de *Bessis* et certains cas de *Hawksley* et *Lightwood*).

Une topographie si différente des lésions selon les cas, évoque l'idée d'une différence dans la nature ou dans l'intensité du processus lésionnel, différence qui s'exprime d'autre part par les diverses formes cliniques de la maladie. Effectivement, on trouve décrites des lésions expérimentales de siège divers, selon l'agent causal. Pour se limiter à une comparaison avec les quelques possibilités pathogéniques mentionnées ci-dessus, citons les quelques travaux suivants :

Jaffé (1921) pour vérifier l'opinion d'*Albrecht* d'après laquelle l'hémoglobine libérée par l'hémolyse léserait le foie, trouve dans le foie des animaux d'expérience après des séries de 90 injections d'hémoglobine une prolifération accentuée de tissu conjonctif riche en cellules, surtout autour des acinus mais aussi pénétrant par place à l'intérieur de ceux-ci. *Hartley* et *Lushbaugh* par injections d'ovalbumine purifiée obtiennent chez des rats sensibilisés des nécroses focales aussi bien à la périphérie, dans la zone moyenne qu'au centre du lobule. *Altmann* dans un travail récent, citant les travaux de *Jaffé* et *Pribram*, d'*Apitz* et de *Meesen*, entre autres, mentionnent les dégénérescences épithéliales centro-acineuses produites par injections répétées d'albumine. Enfin *Anna Rosin* soumettant des cobayes à une atmosphère raréfiée trouve des lésions dégénératives hépatiques centro-

acineuses, allant de la surcharge graisseuse à la nécrose de coagulation, avec très souvent des réseaux de cellules hépatiques calcifiées dans les foyers nécrotiques. Elle n'a jamais trouvé les réactions conjonctives, vues par contre par *Altmann* dans des expériences analogues sur des chats.

Il ressort de ces résultats expérimentaux, comparés aux lésions hépatiques de la maladie naturelle, ceci : que l'on ne peut exclure, ou si l'on veut, que l'on a le droit d'admettre sur la base anatomique, le rôle de l'hémoglobine, d'une réaction anticorps — antigène, ou d'une anoxémie dans la pathogénèse des lésions, ces facteurs pouvant agir seuls ou combinés. Par contre cette même comparaison ne permet pas, sur la base des localisations, un diagnostic différentiel entre les causes invoquées, vu qu'à une même localisation peuvent correspondre plusieurs causes.

D'après de nombreux auteurs, il n'y a pas de parallélisme entre le taux des agglutinines maternelles et la gravité de la maladie (*Boormann, Dodd et Mollisson, Gallagher* cités par *Bessis, Weber, Käser*). Pour *Diamond et Denton*, par contre, si l'on tient compte des anticorps bloquants (anticorps qui empêchent l'agglutination recherchée par les techniques habituelles en milieux salins = glutinines ou conglutinines ou anticorps univalents découverts par *Wiener, Race et Diamond*), le taux des anticorps est parallèle au degré de sensibilisation et à la sévérité de la maladie. Selon *Wiener* (1946), la gravité et la variété de la maladie est en relation avec les variations de la quantité et de la qualité des anticorps contenus dans le sérum maternel. Ainsi on aurait :

1° La maladie hémolytique congénitale avec anémie ou anasarque, causée par les anticorps bloquants.

2° L'Erythroblastose avec ictère grave et ictère nucléaire, due aux agglutinines qui étant formées de molécules plus grosses ne passent qu'au cours du travail dans l'organisme fœtal.

Si ces vues sont justes et s'il est vrai que la gravité de la maladie dépend en grande partie de la lésion hépatique (*Darrow, Freudenberg, Bessis*), on devra avoir, selon l'interprétation d'*Altmann* des localisations des lésions hépatiques, un rapport entre la nature ou la quantité d'anticorps dans le sérum maternel et le siège de la lésion hépatique. *Altmann*, en effet, résume et sché-

matise ainsi les rapports entre le siège d'une lésion toxique hépatique et l'intensité de son facteur causal :

Lésion à la périphérie de l'acinus = intoxication sévère.

Lésion centro-acineuse = intoxication plus légère.

Il explique de la façon suivante le fait, à première vue peu compréhensible, que le centre de l'acinus par ailleurs si sensible (à la baisse de la tension d'oxygène) soit justement moins lésé dans les intoxications sévères : un agent de toxicité ou de concentration faible ne peut attaquer des cellules acineuses périphériques bien pourvues en O_2 et ne peut par conséquent être absorbé. Il peut, par contre, agir sur les cellules du centre, moins bien pourvues d' O_2 . Au contraire, un agent toxique très actif peut léser aussi les cellules suffisamment pourvues d'oxygène. Ainsi dans ce cas, l'action du toxique et son absorption se feront à la périphérie des acinus. La quantité de toxine circulante, ainsi diminuée par l'absorption, ne suffira plus à léser les cellules centrales qui par ailleurs voient leur apport d'oxygène augmenter par suite de l'incapacité des cellules périphériques lésées à utiliser cet oxygène. Il s'ensuit que si les prémisses du raisonnement sont valables et les conditions mentionnées par *Altmann* applicables à la maladie hémolytique du nouveau-né, on pourrait s'attendre de voir correspondre à un taux élevé d'anticorps dans le sang maternel des lésions péri-acineuses du foie de l'enfant, et à un taux plus faible ou à un anticorps moins actif, des lésions centro-acineuses. On ne saurait cependant souscrire à une relation aussi schématique entre ces deux éléments donnés par la sérologie et l'histologie aussi longtemps que tous les facteurs qui donnent aux différentes formes de la maladie leur cachet particulier, restent non déterminés d'une façon sûre.

Résumé.

Après une rapide revue de quelques conceptions touchant à l'étiologie et à la pathogénie de la maladie hémolytique du nouveau-né, deux cas d'œdème congénital lié à une iso-immunisation maternelle sont rapportés. Le premier de ces cas montre des lésions dégénératives hépatiques, spécialement centro-lobulaires, accompagnées d'un remaniement cirrhotique prononcé, et de calcifications, centrolobulaires également. Le second présente une cirrhose diffuse du foie et une fibrose pancréatique (sans formation de kystes).

Ensuite, les lésions hépatiques (dégénérescence et cirrhose) de l'Erythroblastose fœtale, déjà décrites dans la littérature, sont relevées et discutées en relation avec les facteurs mis en cause dans la pathogénie de cette affection. La fibrose pancréatique du deuxième cas d'Erythroblastose est mise en parallèle avec les troubles de la fonction exocrine du pancréas décrits par *Freudenberg* et *Keel* dans l'ictère grave du nouveau-né. Cette fibrose est donnée d'autre part comme argument en faveur de la conception de *Glanzmann* selon laquelle la fibrose pancréatique kystique familiale avec bronchectasies est étroitement apparentée à la maladie hémolytique du nouveau-né.

Zusammenfassung.

Es wird zuerst eine kurze Übersicht gegeben über verschiedene Auffassungen der Ätiologie und Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum. Es folgt die Beschreibung zweier Fälle von Hydrops congenitus, bei deren Müttern Serum-Antikörper gefunden wurden. Der erste der beiden Fälle weist degenerative, vor allem centro-lobuläre Leberzellveränderungen auf, begleitet von ausgesprochenem cirrhotischem Umbau und ebenfalls centro-lobulären Verkalkungen. Beim 2. Fall wird eine diffuse Lebercirrhose und eine Pankreasfibrose (ohne Cystenbildung) beschrieben.

Die schon in der Literatur beschriebenen Leberschädigungen (Degeneration und Cirrhose) werden dargestellt und diskutiert in Verbindung mit verschiedenen Auffassungen, die Pathogenese dieser Krankheit betreffend. Die Pankreasfibrose des 2. Falles wird in Parallele gestellt zu den Störungen der exokrinen Funktion des Pankreas, beschrieben in einem Fall von Icterus gravis neonatorum durch *Keel* und *Freudenberg*. Diese Fibrose wird andererseits dargestellt als Argument, das für die Ansicht von *Glanzmann* spricht, nach welcher die familiäre cystische Pankreasfibrose mit Bronchiektasien eng verwandt ist mit dem Morbus haemolyticus neonatorum.

Summary.

The different conceptions of etiology and pathogenesis of erythroblastosis foetalis are reviewed. Two cases of congenital oedema are described where serum antibodies were found in the mothers. In one of the cases degenerative changes in the liver

cells were seen which were chiefly centro-lobular and were accompanied by cirrhosis and calcification situated also in the centre of the lobules. The second case was prominent for a diffuse liver cirrhosis and a cirrhosis of the pancreas without cyst formation.

The liver damages which have already been described in the literature (degeneration and cirrhosis) are discussed in connection with the various ideas concerning the pathogenesis of this illness. The pancreas necrosis of the second case is compared with the disturbances of the endocrine function of the pancreas in a case of icterus gravis published by *Keel* and *Freudenberg*. On the other hand the fibrosis in our case might confirm *Glanzmann's* theory that erythroblastosis foetalis is closely related to familial cystic pancreas necrosis with bronchiectasis.

Liste des ouvrages cités.

- Altmann, H. W.*, Beitr. Path. Anat. 1948, 110:15 (En impr.). — *Andersen, D.*, Am. J. Dis. Childr. 1938, 56:344. — *Andersen, S.*, Acta Path. Micr. Scand. 1945, 22 ; Fasc. 2:180. — *Babes, V.*, Virch. Arch. 1886, 105:511. — *Beneke, E.*, Zbl. Path. 1939, 71:101. — *Bernheim-Karrer, J.*, Zschr. Kinderheilk. 1937, 58:105. — *Bessis, M.*, La maladie hémolytique du nouveau-né. Masson Ed. Paris 1947. — *Blackfan, K. D.*, et *May, J.* of Ped. 1938, 13:627 (cité par *Glanzmann*). — *Boorman, K. E.*, et *Dodd, B. E.*, J. of Path. and Bact. 1943, 55:329. — *Boorman, K. E.*, *Dodd, B. E.*, et *Mollison, P. L.*, Brit. Med. J. 1942, II:535, 569 (cité par *Broman*). — *Broman, B.*, Acta Paed. 1944, 31, Suppl. II. — *Braid, F.*, Arch. Dis. Childh. 1932, 7:313. — *Braid, F.*, et *Ebbs, J. H.*, Arch. Dis. Childh. 1937, 12:389. — *Caffey, J.*, Am. J. Roentg. 1939, 42:637. — *Cee-len, W.*, Virch. Arch. 1910, 201:361. — *Cohen, P.*, et *Shapiro, L. M.*, Am. J. Dis. Childr. 1939, 58:1050. — *Dam, H.*, *Tage-Hansen, E.*, et *Plum, P.*, Lancet. 1937, II:1157. — *Darrow, R. R.*, Arch. of Path. 1938, 25:378. — *Degener et Jaffé, R.*, Zbl. Path. 1924, 35:556. — *Diamond, L. K.*, *Blackfan, K. D.*, et *Baty, J. M.*, J. of Ped. 1932, 1:268 (cité par *Potter*). — *Diamond, L. K.*, et *Denton, R. L.*, J. Am. Med. Assoc. 1945, 128:686. — *Docter, J. M.*, J. of Ped. 1945, 27:327. — *Eichelbaum, H.*, Arch. Gynaek. 1923, 119:149. — *Fanconi, G.*, et *Botsztejn, A.*, Schweiz. med. Wschr. 1944, 25:85. — *Fanconi, G.*, Cahiers mens. de Méd. 1946, 2:805 (cité par *Hemmeler*) ; Ann. Paed. 1946, 166:209. — *Farber, S.*, Arch. of Path. 1944, 37:238. — *Fergusson, J. A.*, Am. J. of Path. 1931, 7:277. — *Follis, R. H.*, *Jackson, D.*, et *Carnes, W. H.*, Journ. of Ped. 1942, 21:80. — *Freudenberg, E.*, Schweiz. med. Wschr. 1943, 24:541 ; Ann. Paed. 1945, 165:168. — *v. Gierke, E.*, Verh. dtsch. Path. Ges. 1921, 18:323 ; Virch. Arch. 1929, 275:330 ; Klin. Wschr. 1931, 10:2295 ; Zbl. Gynaek. 1933, 57:2310. — *Glanzmann, E.*, Ann. Paed. 1946, 166:289. — *Hartley, G.*, et *Lushbaugh, C. C.*, Am. J. of Path. 1942, 18:323. — *Harrison, C. V.*, et *Meacock, E. C.*, J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1945, 52:36 (cité par *Potter*). — *Hawksley, J. C.*, et *Lightwood, R.*, Quart. J. of Med. 1934, III:155 (new series). — *Hedinger, E.*,

Zbl. Path. 1909, 20:1031 ; Corrb. Schw. Ärzte. 1909, 24:833. — *Hemmeler, G.*, Ann. Paed. 1947, 169:193. — *Henderson, J. L.*, Arch. Dis. Childh. 1942, 17:49. — *Herrnberger, K.*, Arch. Gynaek. 1940, 170:287. — *Hoffmann, W.*, et *Hausmann, M.*, Mschr. Kinderheilk. 1926, 33:193. — *Jacobi, M.*, *Litvak, A.*, et *Gruber, S.*, J. of Ped. 1946, 29:177. — *Jaffé, R.*, Frankf. Zschr. Path. 1921, 24:241. — *Jaffé, R.*, et *Pribram, E.*, Virch. Arch. 1915, 220:213 (cité par *Altmann*). — *Javert, C. T.*, Am. J. Obst. and Gynaec. 1942, 43:921 (cité par *Bessis et Potter*). — *Käser, O.*, Praxis 1945, 34:288. — *Keel, M.*, Inaug.-Diss. Basel, 1943, Ann. Paed. 1943, 160:113. — *King, W. W.*, Lancet 1908, II:532. — *Klemperer, P.*, Am. J. Dis. Childr. 1924, 28:212. — *De Lange, C.*, Mschr. Kinderheilk. 1918, 14:351 ; Jahrb. Kinderheilk. 1926, 114:15 ; Am. J. Dis. Childr., 1927, 34:372 ; Acta Paed. 1932, 13:292 ; Jahrb. Kinderheilk. 1934, 142:255 ; Ann. Paed. 1938, 152:277 ; Jahrb. Kinderheilk. 1938, 150:321 ; 1935, 145:273 ; Ann. Paed. 1941, 156:196. — *De Lange, C.*, et *Arntzenius, A. K. W.*, Jahrb. Kinderheilk. 1929, 124:1. — *De Lange, C.*, et *Janssen, T. A. E.*, Ann. Paed. 1945, 165:213. — *Langley, F. A.*, et *Stratton, F.*, Lancet 1944, 1:145. — *Leonard, M. F.*, et *Park, H.*, J. of Ped. 1945, 27:249. — *Levine, P.*, *Katzin, E. M.*, et *Burnham, L.*, J. of Am. Med. Assoc. 1941, 116:825. — *Levine, P.*, *Vogel, Katzin, E. M.*, et *Burnham, L.*, Science 1941, 94:371 (cité par *Broman*). — *Levine, P.*, Arch. of Path. 1944, 37:83. — *Levy, H.*, Brit. Med. Journ., 1942, II:738 (cité par *Macklin*). — *Lichtfield, H.*, Journ. of Pediatr. 1945, 27:353. — *Liebegott, G.*, Beitr. Path. Anat. 1938, 101:318. — *Liebscher, Prag. med. Wschr.* 1902, 17 (cité par *Rollet*). — *Ludwig, E.*, Correspondenzblatt Schweizer Ärzte 1912, 25:921. — *Mackay, R. L.*, Lancet 1927, I:1183. — *Macklin, M. T.*, Am. J. Dis. Childr. 1937, 53:1245 ; 1944, 67:445. — *Maly, G.*, Frankf. Zeitschrift Pathol. 1930, 30:201. — *Meesen, H.*, Beiträge Pathol. Anat. 1937, 99:329 et 1939, 102:191. — *Mihal, Zbl. f. innere Med.* 1901, 30 (cité par *Rollet*). — *Miller, H. C.*, *Johnson, R. D.*, et *Durlacher, S. H.*, J. of Ped. 1944, 24:603. — *Miller, H. C.*, J. of Ped. 1946, 29:455. — *Müller, W. P.*, Inaug.-Diss. Basel, 1944. — *Parsons, L. G.*, Arch. Dis. Childh. 1933, 8:85 ; Brit. med. J. 1942, 2:672 (cité par *Macklin*). — *Parsons, L. G.*, et *Hawksley, J. C.*, Arch. Dis. Childh. 1933, 8:158. — *Pallos, K. von*, Zbl. Gynaek. 1939, 63:2352. — *Peters, R.*, Beitr. Anat. Path. 1934, 92:531. — *Plaut, A.*, Arch. of Path. 1927, 4:137. — *Potter, E.*, Am. J. Dis. Childr. 1944, 68:32 ; Rh., its relation to congenital hemolytic disease. The Year book publishers, Chicago, 1947. — *Race, R. R.*, *Taylor, G. L.*, *Cappell, D. F.*, et *McFarlane, M. N.*, Brit. med. J., 1943, 2:289 (cité par *Broman*). — *Ranström, S.*, Acta paed. 1945, 33:25. — *Rehsteiner, R.*, Praxis, 1944, 33:737. — *Reisner, Arch. Int. Med.*, 1943, 71:230 (cité par *Leonard et Park*). — *Rollet, H.*, Frankf. Zschr. Path., 1909, 3:775. — *Rosin, A.*, Acta Davosiana, 1937, 16:13. — *Riniker, P.*, Ann. Paed., 1946, 166:314. — *Salazar de Sousa, C.*, Arch. Med. Enfants, 1934, 37:432. — *Salomonsen, L.*, Acta Paed., 1945, 32:110. — *Scheidegger, S.*, Mschr. Kinderheilk. 1936, 65:1. — *Schmidt, E.*, et *Münch, G.*, Mschr. Geb. und Gyn. 1918, 47:368. — *Schridde, H.*, Münch. Med. Wschr. 1910, 8:397. — *Schultz, H.*, Mschr. Geb. und Gyn., 1934, 96:36. — *Seiffert, J.*, Beitr. Path. Anat. 1924, 72:328. — *Siedentopf, Zentralbl. Gyn.* 1925, 9:490. — *Snyder, L. H.*, *Clark, P. C.*, et *Schonfeld, M. D.*, Genetics, 1946, 31:230 (cité par *Potter*). — *Snyder, L. H.*, *Schonfeld, M. D.*, et *Offermann, E. M.*, J. Hered., 1945, 36:9 (cité par *Potter*). — *Thoenes, F.*, Mschr. Kinder-

heilk., 1936, 65:225. — *Tscherne, E.*, Arch. Gynaek., 1938, 167:489. — *Vaughan, V. C.*, J. of Ped., 1946, 29:462. — *Wanström, R. C.*, Am. J. Path. 1933, 9:623. — *Weber, K. O.*, Ann. Paed. 1947, 169:1. — *Wiener, A. S.*, Am. J. Dis. Childr., 1946, 71:14. — *Wiener, A. S.*, et *Brody, M.*, Science, 1946, 103:570 (cité par *Bessis*). — *Wolff, J.*, Erg. Inn. Med. u. Kinderheilk., 1941, 60:72 (cité par *Keel*). — *Yannet, H.*, et *Liebermann, R.*, Am. J. Dis. Childr. 1945, 69:326 (cité par *Potter*) ; J. Am. Med. Assoc. 1946, 130:325. — *Ziegler, E.*, Ann. Paed., 1945, 165:168 ; Helv. Paed. Acta, 1946, Suppl. II:41. — *Zimmermann, H. M.*, et *Yannet, H.*, Am. J. Dis. Childr., 1933, 45:740. — *Zimmermann, H. M.*, Brit. Med. Journ., 1945, II:188. — *Zollinger, H. U.*, Helv. Paed. Acta, 1946, Suppl. II: 104 et 127. — *Zollinger, H. U.*, et *Wissler, H.*, Helv. Paed. Acta 1945, Suppl. I. — *Zuelzer, W. W.*, et *Bigler, J. A.*, Am. J. Dis. Childr. 1940, 60:873. — *Zwingli, M.*, Ann. Paed. 1946, 166:209 ; Helv. Paed. Acta, 1946, Suppl. II.